

بررسی اثر کتوتیفن در مقایسه با متاپروترونول و دیازاکسید بر روی انقباضات رحم جدا شده رات

دکتر حسن صدرانی*

چکیده:

کتوتیفن یک بنزوسیکلو هپتاتیوفن با فعالیتهای متعدد فارماکولوژیکی از جمله اثر مهاری بر روی انقباضات روده و مثانه است ولی اثرات این دارو بر روی رحم بررسی نشده است. در این تحقیق اثر کتوتیفن بر روی انقباضات ناشی از استیل کولین و کلرید پتاسیم در رحم جدا شده رات (*in vitro*) توسط دستگاه فیزیوگراف اندازه گیری و با اثر متاپروترونول و دیازاکسید مقایسه گردید. کتوتیفن انقباضات ناشی از کلرید پتاسیم را به صورت وابسته به غلظت مهار کرد ($PD_{2= 6/2 \pm 0/13}$ ؛ لگاریتم منفی قدرت دارو) و موجب ۲۵ برابر جابجائی منحنی غلظت - پاسخ به سمت راست در غلظت ۵μM گردید. اثر کتوتیفن بر روی انقباضات ناشی از کلرید پتاسیم مشابه اثر متاپروترونول است و موجب مهار انقباضات با غلظتهای مختلف کلرید پتاسیم و کاهش حداکثر پاسخ ایجاد شده در بافت گردید. این مطالعه نشان می دهد که کتوتیفن یک مهار کننده انقباضات رحم جدا شده است. از آنجا که اساس درمان زایمانهای زودرس بر مهار انقباضات زودرس رحم استوار است، در صورتی که کتوتیفن اثرات مشابهی بر روی رحم در *in vivo* هم داشته باشد این دارو ممکن است برای درمان این عارضه مفید باشد.

واژه های کلیدی: رحم، کتوتیفن، متاپروترونول، دیازاکسید، عضلات صاف

مقدمه:

همین سبب مطالعات گسترده ای برای یافتن داروهای مؤثرتر کمکان در حال انجام است ولی تاکنون داروی ایده آل برای کنترل زایمانهای زودرس یافت نشده است (۹). بلوکه کننده کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ "نیفدپین" دارای اثری همانند آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور است (۱۳) ولی اثرات قلبی عروقی آن قابل قبول نیست. مهار کننده های سنتز ایکوزانوئیدها از قبیل ایندومتاسین نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۲) ولی عوارض متعددی را به دنبال دارند. آنتاگونیست اکسی توسین مثل اتوسیبان نیز تحت بررسی است (۷).

زایمانهای زودرس (Pre-term labour) یکی از عمده ترین علل مرگ و میر در نوزادان و معلولیتهای دائمی است (۹). با وجود پیشرفتهای چشمگیر در کمک به نوزادان زودرس، مناسب ترین و کم هزینه ترین روش هنوز هم جلوگیری از زایمانهای زودرس از طریق مهار انقباضات نابجای رحم است. برای این منظور از آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور مثل تربوتالین، ریتودرین و سالبوتامول برای کنترل انقباضات نابجای رحم استفاده می شود (۱۰)، ولی به علت بروز تاکی فلاکسی سریع کارائی واقعی آنها در دراز مدت زیر سؤال است. به

* استادیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

لذا هدف از این تحقیق بررسی اثرات رفع انقباضی کتوتیفن بر روی رحم با استفاده از روشهای علمی استاندارد برای غربالگری (Screening) داروهای توکولیتیک (*in vitro* (tocolytic) است.

مواد و روشها:

راتهای ماده غیر حامله ویستار (۲۲۰-۱۸۰ گرم)، تکثیر شده در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که روز قبل ۱۷- β -استرادیول ($100 \mu\text{g/kg, s.c}$) برای همزمان کردن سیکل *estrous* دریافت کرده بودند با ضربه سر بیهوش و ذبح گردیدند. سپس عضله رحم به دقت جدا و در محلول تیروید (Thyrod's) (به قسمت محلولها مراجعه شود) اکسیژن داده شده، و در دمای اتاق قرار داده شد. بافتهای همبند به دقت از هر عضله جدا گردید و سپس بافت در یک حمام بافت (organ bath) حاوی محلول تیروید در دمای 37°C که با اکسیژن گازدهی می شد به یک ترانس دیوسر (Harvard isotonic transducer) متصل و آویزان گردید.

انقباضات ایزوتونیک ایجاد گردیده در بافت توسط استیل کولین یا کلرید پتاسیم (تحت ۱ گرم وزن) به دستگاه فیزیوگراف (Harvard universal oscillograph) منتقل و بر روی کاغذ ثبت گردید. داروها مستقیماً به درون محلول بافت تجویز گردیدند. استیل کولین با فواصل چهار دقیقه ای و سی ثانیه زمان تماس با بافت به کار برده شد. در مورد کلرید پتاسیم اثرات داروها به صورت تجمعی (Cumulative) بررسی گردید. اثر هر دارو بر روی انقباضات پس از ده دقیقه مجاورت با بافت سنجیده شد. آزمایش بر روی هر بافت به موازات یک بافت کنترل از همان حیوان انجام گرفت که به جای دارو معادل حجمی حامل دارو (Vehicle) به حمام بافت اضافه گردید.

به هر حال این دارو یک پپتید است و فقط می تواند انقباضات ناشی از آزاد سازی اکسی توسین را مهار کند. فعال کننده های کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP مثل کروموکالیم و اپریکالیم نیز قادر به مهار انقباضات رحم هستند (۱۶، ۱۴) ولی همزمان افت فشار خون و ناکی کاردی رفلکسی را به دنبال دارند.

کتوتیفن یک بنزوسیکلوپنتاتیوفن است که ابتدا به عنوان یک داروی ضد آسم به بازار عرضه شد (۸) ولی این دارو دارای اثرات متعددی از جمله اثرات آنتاگونیستی بر روی رسپتورهای موسکاربینی، هیستامینی و سروتونینی است (۶). علاوه بر اثرات ضد آسمی نشان داده شده، کتوتیفن دارای اثر ضد التهابی بر روی معده و روده بزرگ است (۱۵) و می تواند مانع از آسیبهای گوارشی ناشی از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID's) گردد (۵). همچنین نشان داده شده است که کتوتیفن قادر به مهار انقباضات عضله صاف روده کوچک (۲)، وازدفران (۶) و مثانه رات (۱۷) است. با این وجود مکانیسم دقیق عمل این دارو روشن نیست، اگر چه پیشنهاد شده است که اثرات ضد التهابی آن ممکن است مشابه عمل کرومولین سدیم باشد (۸). به هر حال این دارو می تواند فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز را افزایش دهد (۱۱) که ممکن است توجیه کننده برخی اثرات آن باشد. پس به نظر می رسد که کتوتیفن دارای اثرات غیر انتخابی بر روی عضلات صاف است. مطالعات مقدماتی ما در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نشان داده است که کتوتیفن توانائی مهار انقباضات رحم رات *in vitro* را داراست. اگر کتوتیفن توانایی مهار انقباضات رحم را هم داشته باشد ممکن است داروی مناسبی برای زایمانهای زودرس باشد. این دارو فاقد عوارض قلبی عروقی شناخته شده در انسان است (۸) و عمده ترین عوارض آن اثر سداتیو است که در این بیماران نباید مشکل عمده ای به وجود آورد زیرا استراحت برای کنترل انقباضات نا بجای رحم همواره توصیه شده است.

دارو و محلولها:

محلول تیروید حاوی مواد زیر (mM):

$KCl=2/68$, $NaCl=139/9$, $CaCl_2=1/8$
 $NaHCO_3=11/9$, $NaH_2PO_4=0/42$, $MgCl_2=1/05$
 و $5/55$ = گلوکز، در آب دوبار تقطیر تهیه گردید و با دی اکسید کربن گازدهی شد تا pH آن به $7/4$ رسید. سپس مداوم با اکسیژن گازدهی گردید. داروهای مورد استفاده در این مطالعه عبارتند از: کتوتیفن فومارات، دیازاکسید، تربوتالین سولفات، آمپول $17-\beta$ -استرادیول والرات (ابوریحان) استیل کولین کلرید، متاپروترنول و کلرید پتاسیم. داروها در آب دو بار تقطیر حل و سپس با محلول تیروید رقیق شدند. مواد شیمیائی از شرکت Merck و داروها به جز $17-\beta$ -استرادیول از شرکت Sigma خریداری گردیدند.

اندازه گیری انقباضات و آنالیز آماری:

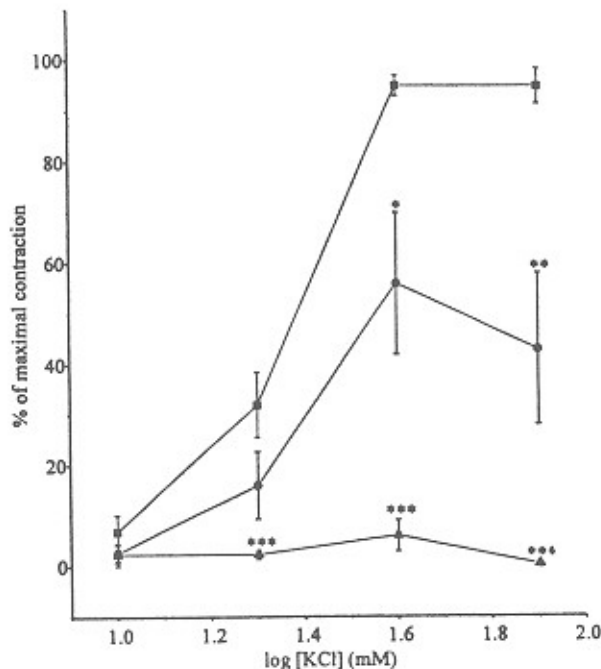
انقباضات بر اساس حداکثر ارتفاع دامنه ثبت شده در طول مدت تحریک برای هر انقباض اندازه گیری و بر حسب گرم تانسیون ایجاد شده و یا درصد پاسخ قبل از تجویز دارو بیان گردید. میانگین و خطای معیار (S.E.M) برای هر گروه از نتایج محاسبه و مقایسه درون گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و مقایسه بین گروهی با استفاده از روش آماری Unpaired Student's t-test انجام گرفت. اختلافاتی که در آن مقدار $P < 0/05$ بود معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

رحم رات در محلول تیروید از خود فعالیتهای انقباضی خود بخودی نامنظم نشان می داد که با عوض کردن محلول حمام بافت کاهش می یافت. کلرید پتاسیم (10 mM) موجب بروز فعالیت انقباضی منظم می شد. در غلظت 20 mM بر تواتر و دامنه انقباضات افزوده می شد که بر روی انقباض تونیک اندک قابل مشاهده

است. در غلظت 40 mM و بالاتر، کلرید پتاسیم فقط انقباض تونیک ایجاد می کرد و انقباضات ریتمی ناپدید می شد. در غلظت 80 mM حداکثر انقباض ممکن در بافت حاصل می گشت و با افزایش میزان کلرید پتاسیم انقباض بیشتری در بافت مشاهده نمی شد که می تواند بدین علت باشد که بافت به حداکثر توان انقباضی خود رسیده است. استیل کولین در غلظتهای نانومولار موجب انقباض وابسته به غلظت در بافت رحم گردید که ظرف 30 ثانیه تماس به حداکثر میزان می رسید. کتوتیفن ($1/8 \times 10^{-7}$ M تا $4/86 \times 10^{-6}$ M) به صورت وابسته به غلظت انقباضات ناشی از 80 mM کلرید پتاسیم را مهار کرد ($n=6$, $PD2=6/2 \pm 1/3$) یا لگاریتم منفی معکوس غلظتی از دارو که موجب 50% حداکثر اثر مهاری می شود. در غلظت $4/86 \times 10^{-6}$ M کتوتیفن تقریباً به طور کامل انقباضات تونیک و ریتمی را از بین برد (نمودار شماره ۱). این اثرات مهاری کتوتیفن ظرف ده دقیقه تماس با بافت مشاهده می شد و تا زمانی که کتوتیفن در محلول بافت حضور داشت ادامه داشت. بعد از 30 تا 60 دقیقه شستشوی بافت با تیروید تازه، اثر مهاری آن به تدریج از بین رفت و پاسخ معمولی به کلرید پتاسیم مجدداً باز می گشت. آن چنان که در نمودار شماره ۲ مشاهده می شود کتوتیفن (500 nM) اثر مهاری معنی داری از لحاظ آماری بر روی منحنی غلظت - پاسخ کلرید پتاسیم دارد و موجب افت حداکثر میزان پاسخ ایجاد شده در بافت می شود. در غلظت 5μ M کتوتیفن موجب از بین رفتن پاسخ انقباضی نسبت به کلرید پتاسیم گردید. کتوتیفن انقباضات ناشی از استیل کولین را نیز مهار کرد ولی تأثیری بر روی حداکثر پاسخ ایجاد شده در بافت توسط استیل کولین نداشت. در حضور کتوتیفن (5 nM و 5μ M) منحنی غلظت - پاسخ استیل کولین به ترتیب ۴ و ۲۵ برابر به سمت راست جابجا شد (نمودار شماره ۳).

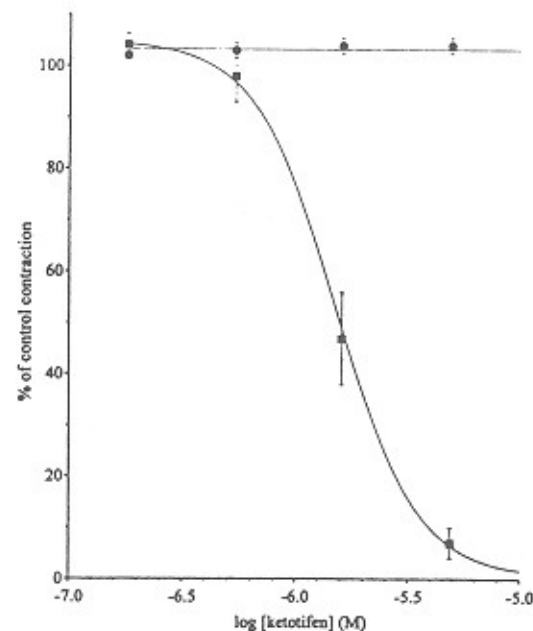
آگونیست β_2 -آدرنوسپتور "متاپروترنول" در غلظتهای



نمودار شماره ۲: اثر کتوتیفن بر روی انقباضات ناشی از ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ mM کلرید پتاسیم بر روی رحم رات. میزان انقباضات در غیاب (مربع) و حضور ۵۰۰ nM (دایره) و ۵ μM (مثلث) کتوتیفن نشان داده شده است. محور عمودی درصد انقباضات، نسبت به کنترل قبل از افزودن دارو در هر بافت را نشان می‌دهد و محور افقی لگاریتم غلظت کتوتیفن یا معادل حجمی حامل داروست. هر علامت میانگین پاسخ ۶ بافت است و خطوط عمودی واقع بر روی علامت نشان دهنده S.E.M است. (t-test) $P < 0.001$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.05$.

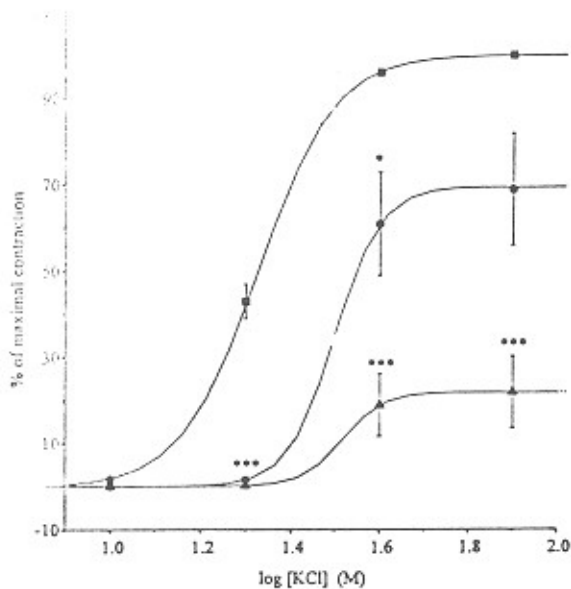
بحث:

هدف از این تحقیق، مطالعه عمل کتوتیفن بر روی انقباضات ایجاد شده توسط دو اسپاسموژن (استیل کولین و کلرید پتاسیم) بر روی رحم جدا شده رات *in vitro* برای مقایسه با داروی استاندارد (آگونیست β_2 -آدرنوسپتور) و احتمال مفید بودن کتوتیفن در عارضه‌ای مثل زایمانهای زودرس است. نتایج مطالعات *in vitro* بیانگر این است که کتوتیفن یک مهارکننده انقباضات بافت جدا شده رحم است و اثرات مهار *in vitro* آن قابل قیاس با فعال کننده کانال پتاسیمی "کرومکالیم" ($pD_2 = 6.02$) و آگونیست β_2 -آدرنوسپتور "سالبوتامول" است (۱۶، ۱۴).
اثر مهار کتوتیفن بر روی منحنی غلظت - پاسخ

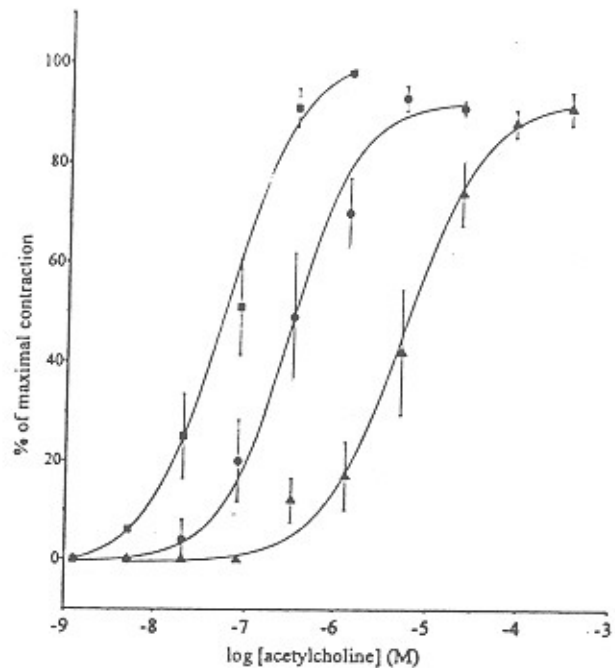


نمودار شماره ۱: اثرات تجمعی کتوتیفن بر روی انقباضات ناشی از ۸۰ mM کلرید پتاسیم در رحم (منحنی سیگموئیدی، مربع) دایره‌ها نشان دهنده اثرات معادل حجمی حامل دارو در بافتهای کنترل است. محور عمودی درصد انقباضات، نسبت به کنترل قبل از افزودن دارو در هر بافت را نشان می‌دهد و محور افقی لگاریتم غلظت کتوتیفن یا معادل حجمی حامل داروست. هر علامت میانگین پاسخ ۶ بافت است و خطوط عمودی واقع بر روی علامت نشان دهنده S.E.M است.

۵ nM و ۵۰ nM کاهش معنی‌داری در پاسخ افت رحم نسبت به غلظتهای مختلف کلرید پتاسیم به وجود آورد به طوری که پاسخ انقباضی ناشی از کلرید پتاسیم ۸۰ mM از $100 \pm 8/4$ به ترتیب به 69 ± 3 و $22 \pm 8/4$ کاهش یافت (نمودار شماره ۴، $n=6$). دیازاکسید در غلظت ۵۰ μM اثر معنی‌داری از نظر آماری بر روی پاسخ ناشی از KCl (۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ mM) نداشت. در غلظت ۵۰۰ μM بدون اینکه تأثیری بر روی پاسخ ۸۰ و ۴۰ mM کلرید پتاسیم داشته باشد نسبت به ۲۰ mM کلرید پتاسیم را از $47 \pm 6/4$ به $23 \pm 5/2$ کاهش داد ($n=6$ ، $P < 0.05$). هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری از لحاظ آماری در بافتهای کنترل که معادل حجمی حامل دارو را دریافت کرده بودند مشاهده نگردید.



نمودار شماره ۴: اثر متاپروترونول بر روی انقباضات ناشی از استیل کولین بر روی رحم رات. میزان انقباضات در غیاب (مربع) و حضور ۵۰۰ nM (دایره) و ۵۰ nM (مثلث) کتوتیفن نشان داده شده است. محور عمودی درصد حداکثر انقباض ایجاد شده توسط KCl در هر بافت را نشان می‌دهد و محور افقی لگاریتم غلظت کتوتیفن یا معادل حجمی حامل داروست. هر علامت میانگین پاسخ ۶ بافت است و خطوط عمودی واقع بر روی علامت نشان دهنده S.E.M است. $P < 0.05$, $***P < 0.001$ (t-test).



نمودار شماره ۳: اثر کتوتیفن بر روی انقباضات ناشی از استیل کولین بر روی رحم رات. میزان انقباضات در غیاب (مربع) و حضور ۵۰۰ nM (دایره) و ۵۰ nM (مثلث) کتوتیفن نشان داده شده است. محور عمودی درصد حداکثر انقباض ایجاد شده توسط استیل کولین در هر بافت را نشان می‌دهد و محور افقی لگاریتم غلظت کتوتیفن یا معادل حجمی حامل داروست. هر علامت میانگین پاسخ ۶ بافت است و خطوط عمودی واقع بر روی علامت نشان دهنده S.E.M است.

کننده‌های کانالهای پتاسیمی، بیشتر غلظتهای پایین‌تر KCl (۱۰ و ۲۰ mM) را مهار می‌کنند. اثرات مهار دایازاکسید بر روی انقباضات عضله جدا شده رحم مشابه اثرات مینوکسیدیل است (۱۴)، ولی در مقایسه با کتوتیفن یا کرموکالیم یک مهار کننده ضعیف‌تر انقباضات رحم در *in vitro* است. دایازاکسید در غلظتهایی که انقباضات رحم را مهار می‌کند دارای اثر مهار بر روی انقباضات ورید پورتال جدا شده رات است (۱۹) که بیانگر اثرات قلبی عروقی این داروست. همانند کرموکالیم و مینوکسیدیل، دایازاکسید یک فعال کننده کانال پتاسیمی وابسته به ATP است که با گشودن این کانالها موجب هیپرولاریزاسیون غشاء سلولی عضلات صاف شده و شدت انقباضات در آنها را کم می‌کند (برای توضیحات

استیل کولین مشابه اثرات عملکرد آنتاگونیست‌های رقابتی است و بدون اینکه تأثیری بر حداکثر پاسخ ایجاد شده در بافت داشته باشد، منحنی غلظت-پاسخ را به سمت راست جابجا کرد (نمودار شماره ۳). در مقابل، اثر کتوتیفن بر روی منحنی غلظت - پاسخ KCl همانند اثرات آنتاگونیستهای غیر رقابتی است و کتوتیفن حداکثر پاسخ ایجاد شده در بافت را کاهش داد. اثرات مهار کتوتیفن بر روی غلظتهای پایین‌تر KCl (۱۰ و ۲۰ mM) و غلظتهای بالاتر KCl (۴۰ و ۸۰ mM) نشان می‌دهد که مکانیسم مهار کتوتیفن بر روی انقباضات رحم جدا شده با مکانیسم عمل فعال کننده‌های کانالهای پتاسیمی مثل کرموکالیم و دایازاکسید متفاوت است، زیرا آن چنان که در آزمایشات دایازاکسید نشان داده شده است، فعال

بیشتر مکانیسم عمل باز کننده‌های کانالهای پتاسیمی به فرانس ۴ مراجعه کنید).

از آنجا که مکانیسم عمل رفع انقباضی این داروها در نتیجه گشودن کانالهای پتاسیمی و خروج پتاسیم از سلول است وقتی که غلظت پتاسیم خارج سلولی بالاست (KCl، ۸۰ و ۴۰ mM) این داروها قادر به مهار انقباضات عضلات صاف نیستند. کتوتیفن از طرف دیگر هیچ گونه اثر قلبی-عروقی شناخته شده در انسان ندارد (۸) و فقط در غلظتهای بسیار بالا اندکی فشار خون را کاهش می‌دهد (۱۱). بااین وجود کتوتیفن انقباضات ناشی از دیپولاریزاسیون سلولی (KCl در غلظتهای پایین یا بالا) و ناشی از فعالیت رستپورهای موسکارینی (استیل کولین) را در *in vitro* کاهش می‌دهد. در مطالعه مشابهی که اثرات کتوتیفن بر روی انقباضات ناشی از اکسی‌توسین بررسی گردیده نشان داده شده‌است که این دارو انقباضات ناشی از اکسی‌توسین را نیز در رحم مهار می‌کند (۱).

آگونیست β_2 -آدرنوسپتور "متاپروترونول" به عنوان یک داروی استاندارد با استفاده‌های بالینی برای جلوگیری از انقباضات زودرس رحم برای مقایسه با کتوتیفن به کار گرفته شد. اثر مهاری آگونیستهای β_2 -آدرنوسپتور بر روی رحم در نتیجه فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز سلولی و افزایش غلظت داخل سلولی cAMP است (۱۸). به همین دلیل این دارو قادر به مهار انقباضات ناشی از اسپاسموژنهای مختلف است. گزارشاتی در بیماران آسمی وجود دارد که حاکی از آن است که تجویز کتوتیفن به همراه تربوتالین (یک آگونیست β_2 -آدرنوسپتور)، مانع از کاهش تعداد آدرنوسپتورها که معمولاً بعد از تجویز آگونیست β_2 -آدرنوسپتور به تنهایی رخ می‌دهد شده است (۳). بنابراین به نظر می‌رسد که کتوتیفن مانع از تاکی فلاکسی رستپورها می‌شود (۸). تاکی فلاکسی هم یک مشکل استفاده از آگونیست β_2 -آدرنوسپتور در زایمانهای

زودرس است ولی هنوز نمی‌دانیم که کتوتیفن دارای اثرات مشابهی بر روی رحم در *in vivo* هست یا نه. بررسی فیزیوپاتولوژی زایمان زودرس نشان می‌دهد که احتمالاً تولید و آزاد سازی بیش از حد پروستاگلاندینها در انقباضات زودرس رحم نقش دارند و به همین دلیل هم مهار کننده‌های سنتز پروستاگلاندینها مانند ایندومتاسین در زایمانهای زودرس تا حدودی مفیدند (۱۲). در اواخر حاملگی به علت تجمع مواد مشتق شده از جنین، به خصوص فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) در مایع آمنیوتیک، تولید پروستاگلاندینها به تدریج افزایش می‌یابد. علاوه بر این PAF مستقیماً توانائی انقباض عضلات صاف رحم را دارد. از آنجا که در سه ماهه آخر حاملگی میزان آنزیم هیدرولیز کننده PAF در پلاسمای خون مادر کاهش می‌یابد این احتمال وجود دارد که میزان PAF و پروستاگلاندینهایی که به میومتريوم می‌رسند وقتی به مقدار کافی رسید انقباضات رحم شروع شود (۹). کتوتیفن یک پایدار کننده سلولهای ماستوسیت است و مانع عمل بسیاری از واسطه‌های التهابی و به خصوص یک مهار کننده قوی PAF است (۸). بنابراین، در تئوری کتوتیفن علاوه بر اثرات رفع انقباضی که بر روی بافت جدا شده دارد، باید بتواند مانع از عمل بعضی از هورمونهای موضعی (Local hormones) شود که در شروع انقباضات زودرس رحم نقش دارند. مکانیسم عمل مهاری کتوتیفن بر روی انقباضات رحم جدا شده مسلماً متفاوت است زیرا که شروع اثر آن نسبتاً سریع است و این نیاز به بررسی بیشتری دارد. به هر حال، اگر چه تردیدی در مورد اثرات مهاری کتوتیفن بر روی انقباضات عضله صاف رحم جدا شده وجود ندارد ولی زمانی می‌توان از کارائی این دارو برای جلوگیری از انقباضات زودرس رحم مطمئن شد که این اثرات مهاری در *in vivo* و بر روی رحم حامله هم نشان داده شود زیرا شرایط *in vitro* با *in vivo* کاملاً متفاوت است.

تشکر و قدردانی:

همیشه این پژوهش توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی فراهم شده است.

منابع:

- ۱- آزاد بخت مصطفی؛ صدرایی حسن؛ جمشیدی حمید رضا. بررسی اثر رفع انقباضی کتوتیفن بر روی رحم جدا شده موش سفید آزمایشگاهی و مقایسه اثر آن با دیازاکسید و تربوتالین. فیزیولوژی و فارماکولوژی. جلد ۲. شماره ۲. ۴۹-۱۴۴، ۱۳۷۷.
- 2- Abu-Dalu R.; Zhang JM.; Hanni M. The action of ketotifen on intestinal smooth muscle. *Eur J Pharmacol*, 309: 189-93, 1996.
- 3- Brodde OE.; Howe V.; Egerszegi S.; Konietzko N.; Michel MC. Effect of prednisolone and ketotifen on β_2 -adrenoceptors in asthmatic patients receiving β_2 -bronchodilators. *Eur J Clinical Pharmacol*, 34: 145-50, 1988.
- 4- Edwards G.; Weston AH. The pharmacology of ATP sensitive potassium channels. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 33: 597-637, 1993.
- 5- Eliakim R.; Karmeli F.; Okon E.; Rachmilewitz D. Ketotifen-old drug, new indication: reduction of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterol*, 28: 202-4, 1993.
- 6- Eltze M.; Mutsschler E.; Lambercht G. Affinity profile to pizotifen, ketotifen and other tricyclic antimuscarinic receptor subtypes M1, M2 and M3. *Eur J Pharmacol*, 211: 283-93, 1992.
- 7- Goodwin TM.; Paul R.; Silver H.; Spellacy W.; et al. The effect of oxytocin antagonist atosiben on preterm uterine activity in human. *Am J Obstet Gynecol*, 170: 474-8, 1994.
- 8- Grant SM.; Goa KL.; Fitton A.; Sorkin EM. Ketotifen: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in asthma and allergic disorder. *Drugs*, 40: 412-48, 1990.
- 9- Graves CR. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In: Hardman JH.; Limbird LE.; Molinoff PB.; Ruddon RW.; Gilman AG (Eds). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics: From McGraw-Hill Company*. New York: USA, 9th ed. 939-47, 1996.
- 10- Hadi HA.; Abdulla AM.; Fadel HE.; Stefadouros MA.; Metheny WP. Cardiovascular effect of ritodrine tocolysis: a new noninvasive method to measure pulmonary capillary pressure during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 70: 608-12, 1987.
- 11- Hayman SN.; Karmeli F.; Brezies M.; Rachmilewitz D. The effect of ketotifen on nitric oxide synthase activity. *Br J Pharmacol*, 120: 1545-51, 1997.
- 12- Morales WJ.; Smith SG.; Angel JS.; O'Brien WF.; Knuppel RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labour: a randomised study. *Obstet Gynecol*, 74: 567-72, 1989.
- 13- Murray C.; Haverkamp AD.; Orleans M.; Berga S.; et al. Nifedipine for the treatment of preterm labour: a historic prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 52-6, 1992.
- 14- Piper I.; Minshall S.; Downing SJ.; Hollingsworth M.; Sadraei H. Effects of several potassium channel openers and glibenclamide on the uterus of the rat. *Br J Pharmacol*, 101: 901-7, 1990.
- 15- Pothoulakis C.; Karmeli F.; Kelly CP.; Eliakim R.; et al. Ketotifen inhibits clostridium difficile toxin-A induced enteritis in rat ileum. *Gastroenterology*, 105: 701-7, 1993.

- 16- Sadraei H.; Downing S.J.; Hollingsworth M. Cromakalim, RP 49356 and rat uterus in vivo: antagonism by glibenclamide. *Br J Pharmacol*, 98: 887, 1989.
- 17- Sadraei H.; Hajhashemi V. Inhibitory effect of ketotifen on contraction of rat isolated bladder. (to be published in *Med J Islamic Republic of Iran*).
- 18- Taussing R.; Gilman AG. Mammalian membrane bound adenylyl cyclase. *J Biol Chem*, 270: 1-4, 1995.
- 19- Winkvist R.J.; Heaney LA.; Wallace AA.; Baskin EP.; et al. Garcia ML Glyburide blocks the relaxant response to BRL 34915 (cromakalim), minoxidil sulphate and diazoxide in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 248: 149-56, 1989.